

Glymfatische disfunctie bij stoornissen in de denkfunctie: een geheugenklinikonderzoek

Gepubliceerd: 03-06-2020 Laatste bijgewerkt: 19-04-2025

Het doel van deze studie is om een beter begrip te verkrijgen van glymfatisch disfunctioneren in dementie van het type de ziekte van Alzheimer en de preklinische stadia, in de setting van een geheugenkliniek met behulp van ultra-high-field (7T) MRI...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Structurele hersenaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56079

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GlyM

Aandoening

- Structurele hersenaandoeningen
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

de ziekte van Alzheimer, dementie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cognitieve achteruitgang, glymfatisch, klaringssysteem, MRI

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Om groepsverschillen te identificeren gebaseerd op maten van het glymfatisch functioneren (ISF en pulsatiliteit) tussen de patiëntgroepen (AD, MCI, SCI) en de cognitief normale controlepersonen.
- Om de relatie tussen maten van het glymfatisch functioneren (ISF en pulsatiliteit), neurodegeneratie en verlaagde cognitieve prestaties te bepalen.

Secundaire uitkomstmaten

- Om het verband te bepalen tussen ISF-kenmerken, arteriële pulsatiliteit en demografische gegevens, gegevens over slaap en gegevens over lichamelijke activiteiten.
- Om de relatie tussen MRI-afgeleide glymfatische maten, hersenweefselmarkers en functionele cerebrale netwerken te bepalen.
- Om de relatie tussen MRI-afgeleide glymfatische maten en biochemische vloeistof markers (A β / tau) van de ziekte van Alzheimer te bepalen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer (AD), de meest voorkomende neurodegeneratieve aandoening en belangrijkste oorzaak van dementie bij ouderen, wordt gekenmerkt door de samenklontering van schadelijk amyloid- β eiwit (A β) en het vormen van kluwens van het schadelijke tau eiwit. Klaring in de hersenen is niet alleen afhankelijk van transport door de bloed-hersenbarrière (BBB), maar ook van de klaring van interstitiële vloeistof (ISF) binnen het hersenweefsel en in de

perivasculaire ruimtes, door het glymfatisch systeem. Bovendien zijn de hersenen zeer kwetsbaar voor verhoogde arteriële pulsatiliteit vanwege de lage weerstand van de perforerende arteriën. Vermindering van vasculaire elasticiteit en verhoogde arteriële pulsatiliteit zijn van invloed op de perivasculaire klaring van ISF, en veranderen het fysiologische transport van catabolieten uit de hersenen, inclusief A β . Deze gegevens leiden tot een vermoeden van een relatie tussen glymfatische functie en AD. Er wordt verwacht dat het aantal patiënten met AD de komende decennia dramatisch zal toenemen. De oorzaak van de ziekte is nog niet bekend en effectieve behandelingsopties zijn daarom nog niet ontwikkeld.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om een beter begrip te verkrijgen van glymfatische disfunctioneren in dementie van het type de ziekte van Alzheimer en de preklinische stadia, in de setting van een geheugenkliniek met behulp van ultra-high-field (7T) MRI. Bovendien is de niet-invasieve beeldvorming van het glymfatische systeem een **mogelijke vroege biomarker van risicopatiënten (d.w.z. vóór het begin van openlijke klinische symptomen). We veronderstellen dat er een relatie is tussen glymfatische disfunctie en cognitieve achteruitgang. We zullen de relatie onderzoeken tussen van MRI afgeleide metingen die indicatief zijn voor het glymfatische systeem, namelijk interstitiële vloeistof (ISF) kenmerken en arteriële pulsatiliteit, met (1) hersenweefselmarkers, (2) cognitieve prestaties, en (3) AD biomarkers (A β / tau) bij geheugenkliniekpatiënten. Deze studie kan helpen bij de ontwikkeling van preventiestrategieën van therapeutische geneesmiddelen aan de hersenen en kan worden gebruikt om de werkzaamheid van farmacologische interventies te beoordelen.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een observationele, cross-sectionele, ultra-high-field (7T) MRI-studie.

Bij de controle proefpersonen zullen er de volgende handelingen worden uitgevoerd voor studiedoelen: er zal bloed worden afgenomen, traanvocht zal worden afgenomen, neuropsychologisch onderzoek zal worden uitgevoerd, en de proefpersoon zal korte vragenlijsten invullen over de demografische en medische achtergrond.

Bovendien worden er voor het onderzoek bij door alle proefpersonen een vragenlijst ingevuld over fysieke activiteiten en een over slaapgedrag, zal de bloeddruk worden gemeten en wordt er een MRI-scan gemaakt van de hersenen met de 7Tesla MRI scanner.

High-field (7T) wordt gebruikt om non-invasief verschillende kenmerken van het

glymfatische system te definiëren, zoals het kwantificeren van de ISF-fractie en ISF-dynamiek (met behulp van intravoxel incoherent motion imaging, IVIM) en het meten van de pulsatiliteit van kleine perforerende lenticulostriate slagaderen (LSA) en temporale perforerende slagaderen (met 'velocity sensitive MRI'). Bovendien zullen structurele en functionele beelden worden verkregen om veranderingen in hersenweefsel te bestuderen.

Inschatting van belasting en risico

Als onderdeel van het onderzoek ondergaan proefpersonen een 7T MRI-scan. Het is aangetoond dat 7T MRI veilig is voor onderzoek bij mensen. De ruimte in de scanner is erg smal en de scanner produceert akoestisch hard geluid, dat als ongemakkelijk kan worden ervaren. Gehoorbescherming is beschikbaar en is verplicht tijdens het MRI-onderzoek. Hoewel 7T MRI volkomen veilig is wanneer er aandacht wordt besteed aan de aanwezigheid van contra-indicaties en wanneer de scan wordt bediend door gecertificeerde gebruikers, kan een klein aantal mensen (5%) duizeligheid of misselijkheid ervaren tijdens het in de scanner gaan. Deze symptomen worden echter geminimaliseerd door de in- en uitschuif tijd van de proefpersoon (tafelverschuiving met lage snelheid) in het magnetische veld te vertragen. Sommige mensen ervaren een metaalachtige smaak in hun mond terwijl ze in de scanner liggen. Deze smaak verdwijnt echter na het verlaten van de scanner en is niet schadelijk.

Deze studie heeft geen direct voordeel voor patiënten met cognitieve klachten. Maar de studie kan ontrafelen welke rol het glymfatisch systeem speelt bij cognitieve achteruitgang. Dit zal resulteren in een betere kennis over het ziekteproces, wat gunstig kan zijn voor toekomstige behandeling of preventie van de ziekte. Bovendien kan deze studie mogelijk leiden tot inzichten over glymfatische disfunctie, dat van grote waarde kan zijn om uiteindelijk de vasculaire component van AD en de cognitieve tekorten beter te kunnen begrijpen. Verhoogde ISF-fracties en arteriële pulsatiliteit kunnen mogelijk vroege biomarkers zijn om risicopatiënten te identificeren en een betere kennis over het ziekteproces kan gunstig zijn voor de ontwikkeling van nieuwe opties voor behandeling of preventie.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6202 AZ

NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6202 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten met de ziekte van Alzheimer (AD) dementie:

- Dementie diagnose van het type de ziekte van Alzheimer (McKhann et al. 2011)
- Leeftijd > 55 jaar
- Wilsbekwaamheid (MMSE ≥ 18) en in staat zijn om toestemming te geven
- Geïnformeerde toestemming geven voor participatie aan de studie

Patiënten met 'Mild Cognitive Impairment' (MCI) of 'Subjective Cognitive Impairment' (SCI):

- Diagnose van MCI (Albert et al. 2011) of een diagnose van 'Mild Neurocognitive Disorder' (DSM V) (Sachs-Ericsson and Blazer 2015) of een diagnose van SCI zoals gegeven door de geheugenkliniek (SCI wordt gedefinieerd als een individu geheugenklachten ervaart en de geheugenpoli heeft bezocht voor deze klachten, maar geen significante achteruitgang laat zien tijdens objectieve cognitieve testen)
- Leeftijd > 55 jaar
- Wilsbekwaamheid (MMSE ≥ 18) en in staat zijn om toestemming te geven
- Geïnformeerde toestemming geven voor participatie aan de studie

Controle proefpersonen:

- Mini-Mental State Examination (MMSE) ≥ 26
- Leeftijd > 55 jaar
- Wilsbekwaamheid (MMSE ≥ 18) en in staat zijn om toestemming te geven
- Geïnformeerde toestemming geven voor participatie aan de studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een ziekte of instabiele medische aandoening die neuropsychologisch onderzoek kan beïnvloeden (met een uitzondering van een SCI, MCI- of AD-diagnose)
- Depressieve stoornis (volgens de DSM IV) (in de afgelopen 12 maanden)
- Psychiatrische geschiedenis (schizofrenie, schizoaffectieve stoornis, bipolaire stoornis of een geschiedenis van elektroconvulsievetherapie)
- Vasculaire dementie
- Ischemische of valvulaire hartaandoeningen of electrocardiografisch bewijs van atriumfibrilleren
- Diabetes
- Recentelijke kortstondige ischemische aanvallen (TIA) en ischemische of hemorragische beroerte of cerebrovasculair accident (< 2 jaar of gepaard met cognitieve achteruitgang binnen 3 maanden na het accident)
- Obstructief slaapapneu-syndroom
- Normale druk hydrocefalie, de ziekte van Huntington, de ziekte van Parkinson, frontotemporale dementie, motorneuronziekten, multiple sclerose, epilepsie
- Systemische ontstekingen, zoals actieve reumatoïde artritis
- Cognitieve stoornissen als gevolg van alcohol-/drugsmisbruik
- Structurele afwijkingen van de hersenen, zoals tumoren of beroerte laesies
- Onvermogen om geïnformeerde weloverwogen toestemming te geven
- Een contra-indicatie voor MRI: metalen implantaten, pacemaker, claustrofobie, zwangerschap, tatoeages in het hoofd-/nekgebied (met mogelijke uitzondering van permanente make-up na beoordeling met de SOP permanente make-up)
- Onwil om geïnformeerd te worden over mogelijke abnormale MRI-bevindingen

Aanvullende exclusiecriteria voor de controlegroep:

- Een diagnose van 'Subjective Cognitive Impairment', 'Mild Cognitive Impairment', prodromale dementie of dementie
- Geen substantiële geheugenklachten (volgens de proefpersoon)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-12-2020
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2023
Soort:	Amendement

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 29030

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
----------	----

CCMO	NL72269.068.19
------	----------------

Ander register nog niet geregistreerd dus nog geen identificatie nummer beschikbaar